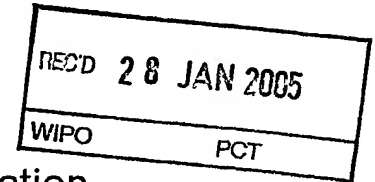




Europäisches  
Patentamt

European  
Patent Office

Office européen  
des brevets



Bescheinigung

Certificate

Attestation

Die angehefteten Unterlagen stimmen mit der ursprünglich eingereichten Fassung der auf dem nächsten Blatt bezeichneten europäischen Patentanmeldung überein.

The attached documents are exact copies of the European patent application described on the following page, as originally filed.

Les documents fixés à cette attestation sont conformes à la version initialement déposée de la demande de brevet européen spécifiée à la page suivante.

Patentanmeldung Nr. Patent application No. Demande de brevet n°

03292864.0

DOCUMENT DE  
PRIORITÉ  
PRÉSENTÉ OU TRANSMIS  
CONFORMÉMENT À LA RÈGLE  
17.1. a) OU b)

Der Präsident des Europäischen Patentamts;  
Im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets  
p.o.

R C van Dijk

BEST AVAILABLE COPY



Anmeldung Nr:  
Application no.: 03292864.0  
Demande no:

Anmeldetag:  
Date of filing: 19.11.03  
Date de dépôt:

Anmelder/Applicant(s)/Demandeur(s):

LES LABORATOIRES SERVIER  
12, place de la Défense  
92415 Courbevoie Cédex  
FRANCE

Bezeichnung der Erfindung/Title of the invention/Titre de l'invention:  
(Falls die Bezeichnung der Erfindung nicht angegeben ist, siehe Beschreibung.  
If no title is shown please refer to the description.  
Si aucun titre n'est indiqué se référer à la description.)

Nouveau procédé de synthèse du perindopril et de ses sels pharmaceutiquement acceptables

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed / Priorité(s)  
revendiquée(s)  
Staat/Tag/Aktenzeichen/State/Date/File no./Pays/Date/Numéro de dépôt:

Internationale Patentklassifikation/International Patent Classification/  
Classification internationale des brevets:

C07D209/00

Am Anmeldetag benannte Vertragsstaaten/Contracting states designated at date of  
filing/Etats contractants désignées lors du dépôt:

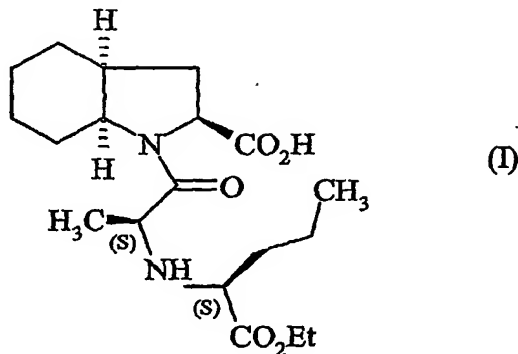
AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL  
PT RO SE SI SK TR LI

**NOUVEAU PROCEDE DE SYNTHESE DU PERINDOPRIL  
ET DE SES SELS PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLES**

**LES LABORATOIRES SERVIER  
12, PLACE DE LA DEFENSE  
F-92415 COURBEVOIE CEDEX**

**INVENTEURS :   Thierry DUBUFFET  
                  Pascal LANGLOIS**

La présente invention concerne un procédé de synthèse du perindopril de formule (I) :



et de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

Le perindopril, ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptables, et plus particulièrement son sel de tert-butylamine, possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes.

Leur principale propriété est d'inhiber l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ou kininase II), ce qui permet d'une part d'empêcher la transformation du décapeptide angiotensine I en octapeptide angiotensine II (vasoconstricteur), et d'autre part de prévenir la dégradation de la bradykinine (vasodilatateur) en peptide inactif.

Ces deux actions contribuent aux effets bénéfiques du perindopril dans les maladies cardiovasculaires, tout particulièrement l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque.

Le perindopril, sa préparation et son utilisation en thérapeutique ont été décrits dans le brevet européen EP 0 049 658.

Compte-tenu de l'intérêt pharmaceutique de ce composé, il était important de pouvoir y accéder avec un procédé de synthèse industrielle performant, facilement transposable à l'échelle industrielle, conduisant au perindopril avec un bon rendement et une excellente pureté, à partir de matières premières bon marché.

Le brevet EP 0 308 341 décrit la synthèse industrielle du perindopril par couplage de l'ester benzylique de l'acide (2S, 3aS, 7aS)-octahydroindole 2-carboxylique avec l'ester éthylique de la N-[(S)-1-carboxybutyl]-(S)-alanine, suivie de la déprotection du groupement carboxylique de l'hétérocycle par hydrogénation catalytique.

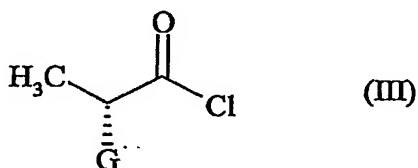
La demanderesse a présentement mis au point un nouveau procédé de synthèse du perindopril à partir de matières premières aisément accessibles.

Plus spécifiquement, la présente invention concerne un procédé de synthèse du perindopril, et de ses sels pharmaceutiquement acceptables, caractérisé en ce que l'on fait réagir le  
5 composé de formule (II), de configuration (S) :



dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur de la fonction acide,

avec un composé de formule (III), de configuration (R) :

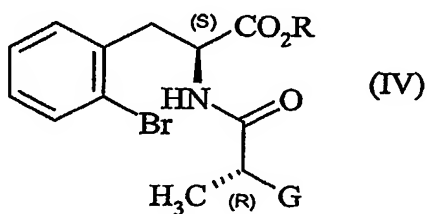


10

dans laquelle G représente un atome de chlore ou de brome ou un groupement hydroxy, p-toluènesulfonyloxy, méthanesulfonyloxy ou trifluorométhanesulfonyloxy,

en présence de base,

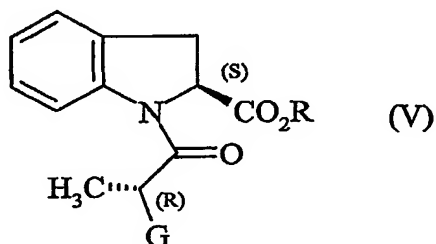
pour conduire au composé de formule (IV) :



15

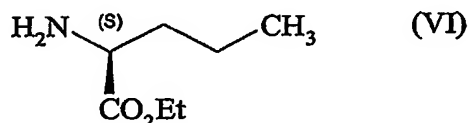
dans laquelle R et G sont tels que définis précédemment,

que l'on soumet à une réaction de couplage intramoléculaire, pour conduire au composé de formule (V) :

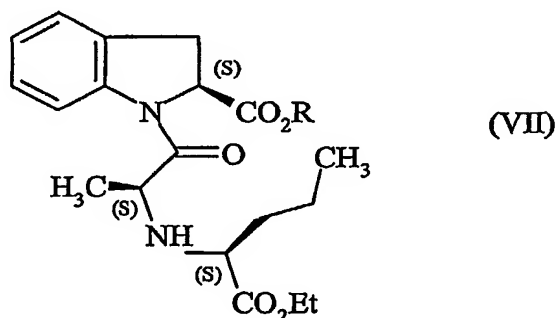


5 dans laquelle R et G sont tels que définis précédemment,

que l'on met en réaction avec le composé de formule (VI) :



pour conduire au composé de formule (VII) :



10 dans laquelle R est tel que défini précédemment,

que l'on soumet à une réaction d'hydrogénation catalytique, pour conduire, après déprotection le cas échéant, au composé de formule (I).

Parmi les groupements protecteurs de la fonction acide, on peut citer à titre non limitatif les groupements benzyle et alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié.

Parmi les bases utilisables pour la réaction entre les composés de formules (II) et (III), on peut citer à titre non limitatif les amines organiques telles que la triéthylamine, la pyridine ou la diisopropyléthylamine, et les bases minérales telles que NaOH, KOH, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub> ou KHCO<sub>3</sub>.

- 5 La réaction de couplage intramoléculaire est préférentiellement effectuée, soit en présence d'une base et d'un catalyseur à base de palladium, soit à l'aide d'hydrure de sodium et d'iodure de cuivre (I) ou de bromure de cuivre (I).

Les catalyseurs à base de palladium préférentiellement utilisés pour cette réaction de couplage sont les catalyseurs à base de palladium et d'une arylphosphine ou d'une bis-phosphine.

Parmi ces catalyseurs, on peut citer à titre non limitatif Pd(0)/PPh<sub>3</sub>, Pd(0)/P(*o*-tolyl)<sub>3</sub>, Pd(0)/P(1-naphtyl)<sub>3</sub>, Pd(0)/P(*o*-méthoxyphényl)<sub>3</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/PPh<sub>3</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/P(*o*-tolyl)<sub>3</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/P(1-naphtyl)<sub>3</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/P(*o*-méthoxyphényl)<sub>3</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/P(2-furyl)<sub>3</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/dppp, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/(±)-BINAP et (DPPF)PdCl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/DPPF,

- 15 étant entendu que par BINAP, on entend 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle, par dba, on entend dibenzylidèneacétone, par DPPF, on entend 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène, et par dppp, on entend 1,3-bis(diphénylphosphino)propane.

Parmi les bases utilisables pour la réaction de couplage en présence d'un catalyseur à base de palladium, on peut citer à titre non limitatif Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOtBu, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOAc et KOAc.

Lorsque G représente un atome de chlore ou de brome, ou un groupement p-toluènesulfonyloxy, méthanesulfonyloxy ou trifluorométhanesulfonyloxy, la réaction entre les composés de formules (V) et (VI) est préférentiellement effectuée en présence d'une base, de préférence une amine organique telle que la triéthylamine, la pyridine ou la diisopropyléthylamine ou une base minérale telle que Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub> ou KHCO<sub>3</sub>.

Lorsque G représente un groupement hydroxy, la réaction entre les composés de formules (V) et (VI) est préférentiellement effectuée en présence d'un réactif d'activation tel que l'iodure de N-méthyl-N-phényl-aminotriphénylphosphonium, ou, lorsque R est différent de l'atome de hydrogène, par réaction de Mitsunobu.

- 5 Les composés de formule (IV) sont des produits nouveaux, utiles comme intermédiaires de synthèse dans l'industrie chimique ou pharmaceutique, notamment dans la synthèse du perindopril, et font à ce titre partie intégrante de la présente invention.

Les composés de formule (II) peuvent être préparés selon le procédé décrit dans la publication *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 10847-10848.

- 10 **EXEMPLE 1** : Sel de tert-butylamine de l'acide (2S, 3aS, 7aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-butylamino]-propionyl]-octahydro-1H-indole-2-carboxylique

- 15 *Stade A* : (2S)-3-(2-Bromophényl)-2-[[ (2R)-2-bromopropanoyl]amino]-propanoate de benzyle

- 20 Dans un réacteur, charger 25,7 g de (S)-2-bromophénylalaninate de benzyle et 150 ml de dichlorométhane, puis amener la température du mélange réactionnel à 0°C et ajouter 20 ml de diisopropyléthylamine, puis 13,2 g de chlorure de (2R)-2-bromopropionyle. Amener ensuite le mélange à température ambiante. Après 1h d'agitation à cette température, laver le mélange à l'eau puis avec une solution diluée d'acide acétique, et évaporer les solvants, pour conduire au produit du titre.



Stade B : (2S)-1-[(2R)-2-Bromopropanoyl]-2-indolinecarboxylate de benzyle :

Dans un réacteur, charger 15,5 g du composé obtenu au stade précédent en solution dans le toluène, 1,57 g de  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , 1,83 g de  $\text{P}(\text{o-tolyl})_3$  et 21,5 g de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ . Amener ensuite le mélange réactionnel à 100°C. Après 15h d'agitation à cette température, le mélange est  
5 ramené à température ambiante et purifié par chromatographie sur silice, pour conduire au produit du titre.

Stade C : (2S)-1-((2S)-2-[[ (1S)-1-(Éthoxycarbonyl)butyl]amino]propanoyl)-2-indolinecarboxylate de benzyle :

Dans un réacteur, charger 12,3 g de (2S)-2-aminopentanoate d'éthyle, 16 ml de  
10 triéthylamine et 16 ml d'acétonitrile, puis amener le mélange à 60°C, ajouter lentement une solution de 19,4 g du composé obtenu au stade précédent en solution dans le dichlorométhane, et chauffer au reflux pendant 4h. Après retour à température ambiante, laver le mélange à l'eau et avec une solution diluée d'acide acétique, puis évaporer les solvants, pour conduire au produit du titre.

15 Stade D : Acide (2S, 3aS, 7aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-butylamino]-propionyl]-octahydro-1H-indole-2-carboxylique

Dans un hydrogénateur, placer 20 g du composé obtenu dans le stade précédent, en solution dans l'acide acétique, puis 0,5 g de Pd/C à 10 %. Hydrogéner sous pression de 0,5 bars entre 15 et 30°C, jusqu'à absorption de la quantité théorique d'hydrogène.

20 Eliminer le catalyseur par filtration, puis refroidir entre 0 et 5°C et récolter le solide obtenu par filtration. Laver le gâteau et le sécher jusqu'à poids constant, pour conduire au produit du titre avec une pureté énantiomérique de 99 %.

Stade E : Sel de tert-butylamine de l'acide (2S, 3aS, 7aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-butylamino]-propionyl]-octahydro-1H-indole-2-carboxylique

Le précipité obtenu dans le stade précédent (20 g) est mis en solution dans 280 ml d'acétate d'éthyle, puis 4 g de tert-butylamine et 40 ml d'acétate d'éthyle sont ajoutés.

La suspension obtenue est ensuite portée au reflux jusqu'à dissolution totale, puis la solution obtenue est filtrée à chaud et refroidie sous agitation jusqu'à une température de 15-20°C.

Le précipité obtenu est alors filtré, réempâté à l'acétate d'éthyle, séché puis broyé pour conduire au produit attendu avec un rendement de 95%.

**EXEMPLE 2 :** Sel de tert-butylamine de l'acide (2S, 3aS, 7aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-butylamino]-propionyl]-octahydro-1H-indole-2-carboxylique

Stade A : Acide (2S)-3-(2-bromophényl)-2-[(2R)-2-bromopropanoyl]amino]-propanoïque

Dans un réacteur, charger 28,8 g de (S)-2-bromophénylalanine, 7,5 ml d'eau et 15 ml de toluène, puis amener le mélange entre 0 et 5°C et ajouter 25 ml de soude 5M, puis une solution de 20,2 g de chlorure de (2R)-2-bromopropionyle dans le toluène, tout en maintenant la température en dessous de 10°C, et le pH du milieu à 10 par ajout de soude 5M. Après 1h d'agitation supplémentaire à 10°C, ajouter de l'acide chlorhydrique concentré pour amener le pH du mélange à 6.

Séparer la phase toluénique, puis ajouter à la phase aqueuse de l'acide chlorhydrique concentré pour amener le pH à 2.

Le précipité formé est alors filtré et séché, pour conduire au produit du titre.

Stade B : identique au stade B de l'exemple 1.

Stade C : Acide (2S)-1-((2S)-2-{[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-butyl]-amino}-propanoyl)-2-indolinecarboxylique :

Dans un réacteur, charger 10,5 g de (2S)-2-aminopentanoate d'éthyle, 13,5 ml de triéthylamine et 13,5 ml d'acétonitrile, puis amener le mélange à 60°C et ajouter lentement  
5 une solution de 19,3 g du composé obtenu au stade précédent dans 130 ml de dichlorométhane, puis chauffer au reflux pendant 4h. Après retour à température ambiante, laver le mélange à l'eau et avec une solution diluée d'acide acétique, puis évaporer les solvants, pour conduire au produit du titre.

Stades D et E : identiques aux stades D et E de l'exemple 1.

10 **EXEMPLE 3 :** Sel de tert-butylamine de l'acide (2S, 3aS, 7aS)-1-((2S)-2-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-butylamino]-propionyl)-octahydro-1H-indole-2-carboxylique

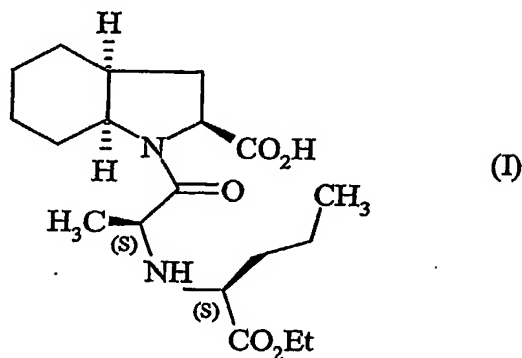
Stade A : (2S)-3-(2-Bromophényl)-2-{[(2R)-2-(p-toluènesulfonyloxy)-propanoyl]-amino}-propanoate de benzyle :

15 Dans un réacteur, charger 25,7 g de (R)-2-bromophénylalaninate de benzyle, 150 ml de dichlorométhane, puis amener la température du mélange réactionnel à 0°C et ajouter 20 ml de diisopropyléthylamine, puis 20,2 g de chlorure de (1R)-2-chloro-1-méthyl-2-oxoéthyl-p-toluènesulfonate. Amener ensuite le mélange à température ambiante. Après 1h d'agitation à cette température, laver le mélange à l'eau. Les solvants sont ensuite  
20 évaporés, pour conduire au produit du titre.

Stades B à E : identiques aux stades B à E de l'exemple 1.

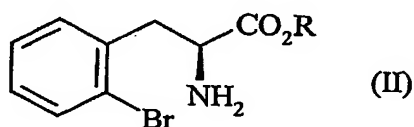
## REVENDICATIONS

1. Procédé de synthèse des composés de formule (I) :



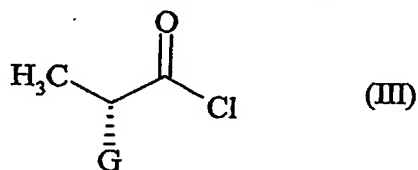
et de ses sels pharmaceutiquement acceptables,

5 caractérisé en ce que l'on fait réagir le composé de formule (II), de configuration (S) :



dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur de la fonction acide,

avec un composé de formule (III), de configuration (R) :



10

dans laquelle G représente un atome de chlore ou de brome ou un groupement hydroxy, p-toluènesulfonyloxy, méthanesulfonyloxy ou trifluorométhanesulfonyloxy,

en présence de base,

pour conduire au composé de formule (IV) :



5

5



5

5



**10**

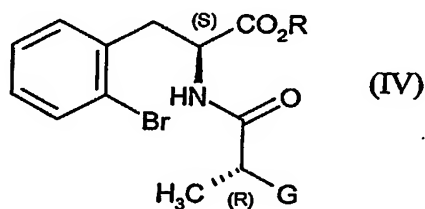


**10**

que l'on soumet à une réaction d'hydrogénation catalytique, pour conduire, après déprotection le cas échéant, au composé de formule (I).

2. Procédé de synthèse selon la revendication 1, caractérisé en ce que R représente un groupement benzyle ou alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié.
- 5 3. Procédé de synthèse selon la revendication 1, caractérisé en ce que la réaction de couplage intramoléculaire est effectuée, soit en présence d'une base et d'un catalyseur à base de palladium, soit à l'aide d'hydruure de sodium et d'iodure de cuivre (I) ou de bromure de cuivre (I).
- 10 4. Procédé de synthèse selon la revendication 3, caractérisé en ce que la réaction de couplage intramoléculaire est effectuée en présence d'une base et d'un catalyseur à base de palladium et d'une arylphosphine ou d'une bis-phosphine.
5. Procédé de synthèse selon la revendication 4, caractérisé en ce que la base utilisée pour la réaction de couplage intramoléculaire est choisie parmi  $Cs_2CO_3$ ,  $NaOtBu$ ,  $Na_2CO_3$ ,  $NaOAc$  et  $KOAc$ .
- 15 6. Procédé de synthèse selon la revendication 4 ou 5, caractérisé en ce que le catalyseur à base de palladium et d'une arylphosphine ou d'une bis-phosphine est choisi parmi  $Pd(0)/PPh_3$ ,  $Pd(0)/P(o\text{-tolyl})_3$ ,  $Pd(0)/P(1\text{-naphtyl})_3$ ,  $Pd(0)/P(o\text{-méthoxyphényl})_3$ ,  $Pd_2(dba)_3/PPh_3$ ,  $Pd_2(dba)_3/P(o\text{-tolyl})_3$ ,  $Pd_2(dba)_3/P(1\text{-naphtyl})_3$ ,  $Pd_2(dba)_3/P(o\text{-méthoxyphényl})_3$ ,  $Pd_2(dba)_3/P(2\text{-furyl})_3$ ,  $Pd_2(dba)_3/dppp$ ,  $Pd_2(dba)_3/(\pm)\text{-BINAP}$  et  
20  $(DPPF)PdCl_2 \cdot CH_2Cl_2/DPPF$ ,  
étant entendu que par BINAP, on entend 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle,  
par dba, on entend dibenzylidèneacétone,  
par DPPF, on entend 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène,  
et par dppp, on entend 1,3-bis(diphénylphosphino)propane.

7. Procédé de synthèse selon la revendication 1, caractérisé en ce que G représente un atome de chlore ou de brome, ou un groupement p-toluènesulfonyloxy, méthanesulfonyloxy ou trifluorométhanesulfonyloxy.
- 5 8. Procédé de synthèse selon la revendication 7, caractérisé en ce que la réaction entre les composés de formules (V) et (VI) est effectuée en présence d'une amine organique choisie parmi la triéthylamine, la pyridine et la diisopropyléthylamine, ou une base minérale choisie parmi  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NaHCO}_3$  et  $\text{KHCO}_3$ .
9. Procédé de synthèse selon la revendication 1, caractérisé en ce que G représente un groupement hydroxy.
- 10 10. Procédé de synthèse selon la revendication 9, caractérisé en ce que la réaction entre les composés de formules (V) et (VI) est effectuée en présence d'iodure de N-méthyl-N-phényl-aminotriphénylphosphonium, ou, lorsque R est différent de l'atome de hydrogène, par réaction de Mitsunobu.
11. Composé de formule (IV) :



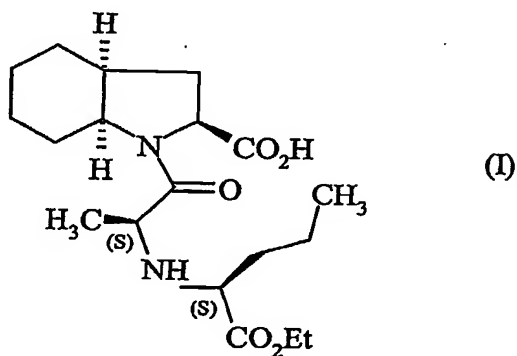
dans laquelle R et G sont tels que définis dans la revendication 1.

12. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 du perindopril sous sa forme de sel de tert-butylamine.

**ABREGE**

**NOUVEAU PROCEDE DE SYNTHESE DU PERINDOPRIL  
ET DE SES SELS PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLES**

Procédé de synthèse du perindopril de formule (I) :



5

et de ses sels pharmaceutiquement acceptables.



FR : 04 2936



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record.**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**